The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	PIK3CA mutations in serum DNA are predictive of recurrence in primary breast cancer patients
Author(s)	大城, 智弥
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59544
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	大城　智弥
論文題名 Title	*PIK3CA* mutations in serum DNA are predictive of recurrence in primary breast cancer patients （血清DNA中の*PIK3CA*変異検出による乳癌の再発予測）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

血液中には腫瘍由来の遊離DNA断片（血中DNA）が存在し、原発巣由来の変異やメチル化などを有すると言われている。近年、技術の進歩によってその同定が可能になり、転移進行乳癌では腫瘍マーカーとしての有用性が注目されている。一方、早期乳癌患者における臨床学的な意義に関する報告はまだ少ない。今回我々はdigital-PCR （dPCR）を使用し、原発性乳癌患者の血中DNAにおいて*PIK3CA*変異（H1047R, E545K, E542K）を検出し、その臨床意義を検討したので報告する。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

Stage Ⅰ-Ⅲの原発性乳癌患者313例中、原発巣の*PIK3CA*変異が陽性であった110例に対し、術前採取した血清500μLよりDNAを抽出してdPCRで変異の検出を行った。まず、dPCRの変異検出感度は0.01%であることを確認した。また、健常人30例と原発巣の*PIK3CA*変異陰性50例において偽陽性症例を認めなかった。原発巣の*PIK3CA*変異陽性であった乳癌患者110例中、25例（22.7%）が血清*PIK3CA*変異陽性であった。原発巣*PIK3CA*変異陽性110例を、血清変異DNAコピー数が中央値より高値であった12例（血清変異DNA高値群）と変異コピー数が低値あるいは検出されなかった98例（血清変異DNA低値群）の２群に分けて予後との相関を検討したところ、血清変異DNA高値群は低値群と比較して有意に予後不良であった（RFS ;$P = 0.0002$, OS ;$P = 0.0048$）。多変量解析でも血清変異DNA高値はRFSおよびOSのいずれの評価においても独立した予後予測因子であった。

〔総　括(Conclusion)〕

dPCRは血中の微量な*PIK3CA*変異DNAの検出に有用な感度と特異度を有することを確認した。また、原発性乳癌患者において、血清変異DNAは予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　大城　智弥

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	野口眞三郎
	副　査	大阪大学教授	土坂裕一郎
	副　査	大阪大学教授	古井英一

論文審査の結果の要旨

本研究は、Digital-PCR（dPCR）を用いて原発性乳癌患者の血清DNA中の*PIK3CA*変異を検出しその臨床意義について検討したものである。Stage Ⅰ-Ⅲの原発性乳癌患者313例を対象とし、原発巣の*PIK3CA*変異陽性であった110例において、術前採取した血清DNAの変異陽性例は25例（22.7%）であった。この110例を*PIK3CA*変異コピー数が高値であった12例（血清変異DNA高値群）と変異コピー数が低値あるいは変異が検出されなかった98例（血清変異DNA低値群）の2群に分けて予後との関係を検討。血清変異DNA高値群はその他の群よりも有意に予後不良であり、また、血清変異DNA高値は独立した予後予測因子であるという結果であった。原発性乳癌患者における血清DNA中の*PIK3CA*変異が予後予測に有用である可能性を示した本研究は、将来の臨床応用が期待され学位の授与に値すると考えられる。